

**Über einen Fall von Phäochromocytom
mit Übergang in ein Phäochromoblastom**

J. Kircher

Mainz 1966

Aus der I. Medizinischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Prof. R. Duesberg

Über einen Fall von Phäochromocytom mit Übergang in ein Phäochromoblastom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Julius Kirchner

aus Göppingen

Mainz 1966

Dekan: Prof. Dr. G. Korting

Referent: Prof. Dr. R. Duesberg

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 1966

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	5
Das Phäochromocytom, Geschichte	7
Pathologie und Pathophysiologie	7 — 9
Klin. Symptomatologie und Diagnostik	9 — 12
Therapie	12 — 13
Über Phäochromoblastome	13
Fall des Patienten W. S., Anamnese	13 — 14
Befunderhebung	14 — 15
Diagnose	15 — 19
Operation	20 — 21
Histologischer Befund	21 — 22
Entwicklung zum Phäochromoblastom	22 — 23
Schlußbetrachtung	23
Literaturverzeichnis	25 — 26
Lebenslauf	27



Einleitung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Fall eines Patienten, der seit Februar 1963 wegen heftiger Blutdruckkrisen in der I. Medizinischen Klinik der Universität Mainz in Behandlung stand. Die Anfälle waren, wie die damalige Untersuchung ergeben hatte, durch ein Phäochromocytom der linken Nebenniere hervorgerufen worden. Der Tumor, der eine überaus große hormonelle Aktivität aufwies, konnte in der Freiburger Chirurgischen Universitäts-Klinik entfernt werden. Dabei zeigte sich die enorme Größe der Geschwulst, die ein Gewicht von fast 1 kg hatte. Der histologische Befund zeigte ein atypisch wachsendes Phäochromocytom, das stellenweise in ein Phäochromoblastom überging. Der Patient selbst konnte nach der Operation in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Die vorliegende Arbeit wurde damit zunächst abgeschlossen. Eine neue Überarbeitung erfolgte im Frühjahr 1965, nachdem es einige Monate nach der Operation zum Auftreten von Knochenmetastasen gekommen war, die zu neuen Blutdruckkrisen und im Herbst 1964 zum Tod des Patienten führten.

Das Auftreten hormonaktiver Phäochromoblastometastasen gehört zu den größten Seltenheiten. Die in der Literatur vereinzelt beschriebenen Fälle sind unvollständig, d. h. es fehlt der histologische Nachweis chromaffiner Metastasen, was infolge der Verweigerung der Sektion leider auch in unserem Falle gilt.

Da die Arbeit, wie es zunächst schien, sich vor allem mit dem gutartigen, operablen Phäochromocytomleiden zu beschäftigen hatte, ist ein zusammenfassender Überblick über dieses Krankheitsbild vorangestellt. Ein Abschnitt über Phäochromoblastome wurde neu hinzugefügt.

Das Phäochromocytom (zusammenfassender Überblick)

Geschichte

Die Geschichte der Phäochromocytome ist verhältnismäßig jung. 1886, 15 Jahre vor der Entdeckung des Adrenalins wurde von FRAENKEL ein mit Kopfschmerzen, Angst, Erbrechen, Schwindelzuständen und Herzklopfen schlagartig einsetzendes und wieder verschwindendes Krankheitsbild beschrieben. Die Patientin war in einem etwa 8 Tage dauernden, derartigen Zustand zu Tode gekommen, nachdem mehrere kürzere Anfälle in Intervallen von einigen Monaten vorausgegangen waren. Bei der Sektion fanden sich Geschwülste der rechten und der linken Nebenniere, Herzhypertrophie, allgemeine Arteriosklerose, sowie endocardiale Blutungen und Haemorrhagien des Darms, was als interstitielle Nephritis mit Sarkom bzw. Angiosarkom der Nebenniere gedeutet wurde, wobei die Diskrepanz zwischen den Erscheinungen der Nephritis und dem anatomischen Befund noch keine Erklärung fand.

Eine histologische Beschreibung ähnlicher, bei Autopsien zufällig gefundener Nebennierenmarktumoren wurde wenig später, von MANASSE, BERDEZ, PURLEY (zit. nach SACK) gegeben. 1896 wies MANASSE die Chromaffinität der Tumorzellen nach. An einen Zusammenhang zwischen Blutdruckerhöhung und Nebennierenmarksekretion dachte PAL 1905, was ORTH, der 1914 das Adrenalin bereits chemisch und biologisch nachweisen konnte, bestätigte. Die erste Operation eines Nebennierenmarktumors gelang MAYO 1927, die erste richtige Diagnose, und darauf ebenfalls mit Erfolg durchgeführte Operation, konnten SHIPLEY und PINCOFFS im Jahre 1929 mitteilen. In der Weltliteratur waren bis 1932 insgesamt 37 Fälle von Nebennierenmarktumoren beschrieben worden, bis 1939 90. 1950 berichtete BIERMANN über 200, 1957 BARBEAU über 626 Fälle. Nach Beobachtungen von SMITHWICK kommen in den USA auf 1000 Patienten mit Hochdruck 5 Phäochromocytomträger, — ein diagnostischer Fortschritt, der durch die in den letzten Jahren entwickelten, spezifischen Testmethoden und Funktionsprüfungen erreicht werden konnte.

Pathologie und Pathophysiologie

Die Bildungszellen des chromaffinen Systems durchziehen im frühembryonalen Zustand die Ganglienanlagen des Sympathicus, mit deutlicher Anhäufung im Gebiet des späteren Paraganglion aorticum abdominale und Ausstreuungen bis hinunter zum Plexus prostatico-deferentialis, bzw. uterovaginalis. Im Laufe einer später einsetzenden Involution gehen die meisten dieser Zellgruppen zugrunde, so daß sich zur Zeit der Pubertät nur noch im Nebennierenmark größere Anhäufungen chromaffinen Gewebes finden, während sich im übrigen Gebiet des Sympathicus die einst beträchtlichen Aussaaten zu kleineren, meist degenerierten Zellgruppen zurückgebildet haben (SACK).

Phäochromocytome, als Geschwülste des chromaffinen Systems, können demnach überall dort zur Entstehung kommen, wo einmal derartiges Gewebe vorhanden war, also außer im Bereich der Nebenniere (80 % nach DUESBERG und HAENZE), im Gebiet des ganzen sympathischen Grenzstranges. Tatsächlich sind in der Literatur Phäochromocytome des Zuckermandelschen Organs, der Carotisdrüse und der Mesenterialganglien, sowie des Thoraxraumes beschrieben worden.

In ihrem histologischen Aufbau entsprechen die Phäochromocytome weitgehend dem Nebennierenmark. Sie sind kirsch- bis kindskopfgroß und wiegen nur in Ausnahmefällen über 1000 g. PINNINGER und BROWN berichten von einem 1200 g schweren, BORCH, JOHNSON sogar von einem 2000 g schweren Phäochromocytom. Der im Folgenden zu beschreibende, kindskopfgroße Tumor zeigte das beachtliche Gewicht von 810 g.

Die meisten Phäochromocytome sind pathologisch-anatomisch gutartig. Die malignen Tumoren (etwa 5 %, nach DUESBERG und HAENZE,) meist als Phäochromoblastome bezeichnet, sind in der Regel hormonell inaktiv und neigen ihrer geweblichen Unreife entsprechend auch mehr zur Metastasierung. Sie sollten nach früherer Auffassung meist doppelseitig vorkommen (EISENBERG, WALLERSTEIN).

Familiäres Vorkommen von Phäochromocytomen wird mitunter berichtet; so beschreiben GRUNDSTEIN, FINKELSTEIN den Fall einer 28jährigen Wöchnerin, die post partum unter profusem Schweißausbruch starb, (beiderseitiges Phäochromocytom mit Schilddrüsenmetastasen), während zur gleichen Zeit ein Bruder der Verstorbenen wegen eines einseitigen Phäochromocytoms operiert wurde.

Nicht selten wird das gleichzeitige Vorkommen von Phäochromocytom und Neurofibromatosis Recklinhausen berichtet. MANNING, MOLNAR und BLACK beschreiben die interessante Kombination von recurrierendem Phäochromocytom, Nebenschilddrüsenüberfunktion, Schilddrüsenkarzinom und lymphatischer Infiltration der Schilddrüse, möglicherweise als Variante des multiplen endocrinen Adenom-Syndroms.

Auch AHAY berichtete einen Fall von Phäochromocytom und Schilddrüsenkarzinom, NOWAK Phäochromocytom, Asthma bronchiale und Lichen Widal chronicus bei einem 7jährigen Jungen.

Die Tumoren sind meist von einer festen Kapsel umgeben, großzellig, mitunter kommen mehrkernige Riesenzellen vor. Sehr charakteristisch ist auch der große Gefäßreichtum, wobei der Blutabfluß durch zahlreiche, weite Venensinus erfolgt. Fehlen diese, so kann es zu großen Gerinnungsherden und Nekrosen kommen (PEIPER). Die Abflußvenen besitzen häufig Verdickungen eingelagerter, längsverlaufender Muskulatur. Oft findet man Fettsubstanzen, Cholesterinkristalle sowie in Zellen nicht chromierbarer Tumorsektoren hyaline Tropfen, die mit der Adrenalinbildung in Zusammenhang stehen könnten (LIEBEGOTT). Zwischen den Bindegewebsblättern der Kapsel liegen Züge glatter Muskulatur und Reste von Nebennierenmarksubstanz.

Der Gehalt der Tumoren an Adrenalin und Noradrenalin ist nicht einheitlich. Nach Untersuchungen von CROUT, SJOERDSMA überweg bei 18 Phäochromocytomkranken in 14 Fällen quantitativ das Noradrenalin. Das Adrenalin erreichte nur 10 % der Tagesausscheidung von Noradrenalin im Harn. Dabei konnte bei 11 dieser Kranken das Phäochromocytom in der Nebenniere lokalisiert werden. In unserem eigenen Fall zeigte der Tumor Noradrenalinausscheidung von 96 %. Jedoch sind auch Geschwülste mit vorwiegender Adrenalinausscheidung nicht so selten wie angenommen wird; so konnten ROBINSON und SMITH bei 20 Patienten 9 mal signifikant erhöhte Adrenalinwerte feststellen. Bei 3 Patienten waren die Adrenalinwerte höher als die der korrespondierenden Noradrenalinprodukte. Das Adrenalin—Noradrenalinverhältnis im Harn kann beim gleichen Tumorträger innerhalb von Tagen verschieden sein (v. EULER); dabei gehen der Adrenalin—Noradrenalinegehalt von Harn und Phäochromocytom parallel.

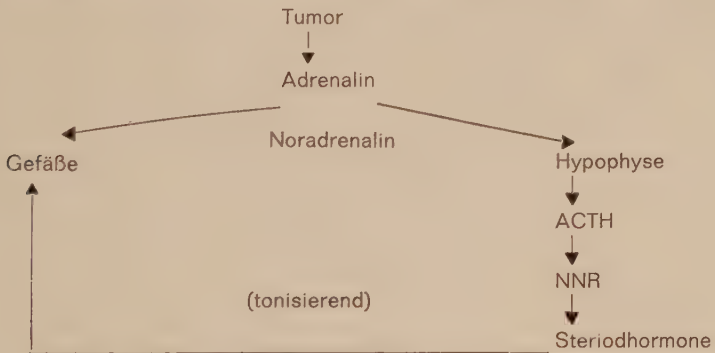
Die Erscheinungen im Krankheitsbild des Phäochromocytoms lassen sich als Manifestationen der spezifischen Wirkungen der Katecholamine zwanglos erklären. So können die meisten Symptome, die sich bei Phäochromocytompatienten zeigen, experimentell durch Infusion von Adrenalin bzw. Noradrenalin bei Menschen und Tieren hervorgerufen werden. Dabei erzeugt:

Adrenalin: Vergrößerung des Minutenvolumens. Tachycardie. Die Elastizität der Gefäße wird gesteigert, der periphere Widerstand vermindert, sog. Elastizitäts-Minutenvolumenhochdruck. Typische Arbeitseinstellung des Organismus mit Hyperglykämie und Grundumsatzsteigerung. Im Blutbild Leucocytose.

Noradrenalin: Der periphere Widerstand wird durch allgemeine Gefäßkonstriktion erhöht, sog. Widerstandshochdruck. Über den Carotissinusreflex kommt es zur Brady-cardie. Die hyperglykämische Wirkung ist weit schwächer ausgeprägt als beim Adrenalin, ebenso die Wirkung auf den Grundumsatz.

Nach Untersuchungen von ALEXANDER, BARROWCLIFF, PRIOR, SMITH, ROBINSON wurde im Harn mehrerer Phäochromocytompatienten ein bisher nicht beschriebenes Katecholamin, das 3-O-Methylderivat des N-dimethyl-Noradrenalin, gefunden.

Schließlich sei noch auf die Stimulierung der Nebennierenrinde durch Adrenalin auf dem Weg einer vermehrten ACTH-Ausschüttung hingewiesen. Die durch Adrenalin mobilisierten Nebennierenrindensteroidoide sensibilisieren gleichsam den Kreislauf und erhöhen seine Ansprechbarkeit auf sympathicomimetische Reize (WACHSMUTH, HUENER, SELYE). Diese doppelte Adrenalinwirkung auf den Kreislauf möge folgendes Schema verdeutlichen:



Klinische Symptomatologie und Diagnostik

Im klinischen Bild des Phäochromocytoms können grob unterschieden werden:

1. Fälle mit paroxysmaler Hypertonie.
2. Fälle mit permanentem Hochdruck. Diese sind diagnostisch schwieriger und machen den überwiegenden Teil der Patienten aus (GREEN, SPUELER).

Paroxysmale Hypertonie: Die Krisen werden durch plötzliche Ausschüttung von Markhormon hervorgerufen. Manuelle Manipulationen können den Anfall provozieren, ebenso Lageveränderungen, Hyperventilation, Anstrengungen, psychische Erregungen oder auch spezifische Pharmaka, wie z. B. Histamin, bei der Prüfung auf histaminrefraktäre Anacidität, wenn das Vorliegen eines Phäochromocytoms nicht bekannt war (MEYTHALER, HEILMANN, WEILER).

Der Anfall selbst ist äußerst eindrucksvoll. Stets können lebensgefährliche Komplikationen eintreten. Der Kranke ist blaß, die Pupillen sind erweitert, die Augen weit aufgerissen, die Stirn ist mit dicken Schweißtropfen bedeckt. Dazu kommen quälende Kopfschmerzen, beschleunigte, vertiefte Atmung, Hände und Füße sind cyanotisch, eintretendes Herzversagen kann zu akuter Vergrößerung der Leber führen. Der Blutdruck steigt binnen Minuten auf abnorm hohe Werte an, oft auf 300 mm Hg systolisch und darüber. Dabei kann es zu einer Diuresehemmung kommen, die am Ende des Anfalls in eine Polyurie übergeht (SACK). Letztere dürfte wohl durch das allmähliche Überwiegen parasympathischer Gegenregulationen zu erklären sein. Im Ganzen sind die Kreislaufverhältnisse unterschiedlich. Sie lassen sich durch die im jeweiligen Fall überwiegende Ausschüttung von Adrenalin bzw. Noradrenalin erklären.

Das Blutbild zeigt Leucocytose und Hyperglykämie, in vielen Fällen auch eine Erhöhung des Hb und der Erythrocytenzahl. Dazu sei eine interessante, von WALDMANN und BRADLEY gemachte Entdeckung berichtet, denen es gelang, aus 4 Phäochromocytomen im Kochsalzextrakt, einen die Erythropoese anregenden Faktor nachzuweisen, indem der Extrakt Ratten subcutan injiziert wurde, die 24 und 48 Stunden vorher Eisen-59 als Isotop injiziert bekommen hatten. 16 bis 18 Stunden nach der Extraktinjektion zeigte sich ein verstärkter Eisen-59-Einbau in die Erythrocyten. Erhielten die Ratten dagegen Adrenocorticotropin, Adrenalin, Cortison, Testosteron oder normale Nebennierenrindenextrakte, so blieb der Eisen-59-Einbau normal. Die erythropoetisch wirksame Substanz war also im Tumor neu gebildet worden. In unserem eigenen Fall kam es nach der operativen Entfernung des Tumors zu einer auffälligen Anämie!

Permanenter Hochdruck: Diese Form, die überwiegend bei Kindern und Jugendlichen vorkommt, erschwert die Diagnose, insofern sie einen Hochdruck essentieller, renaler oder corticogener Art vortäuschen kann. Die Erkrankung beginnt meist ebenfalls mit einem paroxysmalen Vorstadium, das allmählich in die persistierende Form übergeht (GREEN). Die Dauer bis zum Übergang in die chronische Form ist wechselnd. Es sind Fälle beschrieben worden, in denen selbst ein über Jahre sich hinziehendes paroxysmales Stadium nicht zu einer persistierenden Blutdruckerhöhung führte (HEGGLIN, NABHOLZ, KALK). Auch in unserem Fall scheint sich der anfangs wohl nur während der Krisen erhöhte Blutdruck im Laufe einiger Jahre allmählich fixiert zu haben.

Im Zuge der chronischen Druckerhöhung kommt es meist zu sklerotischen Gefäßveränderungen der Niere. Auch Veränderungen des Augenhintergrundes, vom Fundus hypertonicus bis zur Retinitis angiospastica, können auftreten und die Prognose verschlechtern. Auch führt die dauernde Erhöhung des Hormonspiegels, mit der allgemeinen sympathicotonen Grundeinstellung des Organismus, zu Hyperglykämie, Schwitzen, Grundumsatzerhöhung (bis zu 61 % nach BINGER und CRAIG).

Zur Klärung und Sicherung der Diagnose des Krankheitsbildes stehen verschiedene klinische und pharmakologische Untersuchungsmethoden zur Verfügung, Provokations- und Lysistests, die beide nicht ohne gewisse Gefahr für den Patienten sind; es müssen bei Anwendung provozierender Testmethoden stets blutdrucksenkende, bei Anwendung lytischer Tests immer blutdrucksteigernde Mittel bereitgehalten werden. Über die wichtigsten Methoden kurz Folgendes:

Provokationstests: Die bereits erwähnte manuelle Manipulation von außen oder während der Operation kann zuweilen Krisen hervorrufen (KALK, GREEN). Durch tiefe Massage der Nierengegend ist so eine Seitenlokalisation möglich. Vereinzelt sind sogar Todesfälle durch schwerste Krisen nach Palpation beschrieben worden.

Histaminest: 1945 von ROTH und KVALE in die Diagnostik eingeführt. Es wird 1 mg Histamin subcutan injiziert, wobei es nicht wie beim Gesunden zu den bekannten Histaminerscheinungen mit Blutdruckabfall kommt, sondern, im Gegensatz dazu, zu einem systo-

lischen Blutdruckanstieg. Ein Anstieg von 35 mm Hg innerhalb von Minuten wird als positiv angesehen. Bei einem Blutdruck von über 180 mm Hg ist der Histamintest kontraindiziert. In sehr seltenen Fällen führt eine Histaminüberempfindlichkeit zur Blutdrucksteigerung, ohne daß ein Phäochromocytom vorliegt (EVANS).

Mecholyttest (Acetyl- β -Methylcholin): Dieser Test gilt ebenfalls als relativ sicher, ein größerer als der bei der Kältereaktion eintretende Blutdruckanstieg soll als beweisend gelten. Es wird in einer Dosis von 25 mg subcutan injiziert. Beim Phäochromocytomträger kommt es nach kurzdauerndem Blutdruckabfall zu starkem Anstieg, der krisenhafte Werte erreichen kann (SACK). Es wird auf starke Nebenwirkungen hingewiesen, wie Schweißausbruch, Schwindel, Übelkeit. Diese können notfalls mit Atropin bekämpft werden.

Etamontest: Durch intravenöse Injektion von Tetraäthylammoniumchlorid (Etamon) können ebenfalls Krisen provoziert werden. Die Beurteilung der Erfolge dieser Methode durch die einzelnen Autoren ist widersprüchlich (ARANOW). Jedoch sollte ein positiver Etamontest den dringenden Verdacht auf ein Phäochromocytom stärken (PEIPER).

Kältereaktion: Eintauchen eines Armes in Eiswasser soll zuweilen Krisen hervorrufen können. Jedoch große Fehlermöglichkeiten, so daß die Methode diagnostisch kaum eine größere Bedeutung haben dürfte.

Lytische Testmethoden: Regitintest: Hat sich nach übereinstimmenden Angaben ganz besonders bewährt (TRAPOLD, WARREN, WOODBURY, TILLE). Es handelt sich beim Regitin um eine starke, nicht toxische Hemmsubstanz aller adrenergischen Wirkungen. Gegenüber anderen lytischen Pharmaka hat es den Vorteil einer viel länger anhaltenden Wirkung. Es werden nach Blutdruck- und Pulsbestimmung ca. 5 mg intravenös injiziert. Ein anschließender Blutdruckabfall von 35 mm Hg systolisch und 25 mm Hg diastolisch wird als positiv angesehen. Auch im Fall unseres Patienten ist diese diagnostische Methode angewandt worden, dabei kam es nach einer Regitininjektion von 6,8 mg innerhalb von 2 Minuten zu einem Blutdruckabfall von 60 mm Hg systolisch und 55 mm Hg diastolisch, und zu einem nachfolgenden systolischen Anstieg auf über 300 mm Hg.

Die von SACK und KOLL beschriebene Kollapsneigung kann, im Gegensatz zu den nach Dibenamininjektion auftretenden Zuständen, durch Adrenalin oder Noradrenalin erfolgreich bekämpft werden. Regitin ist diagnostisch sowohl für die paroxysmale Form (Ausbleiben der Krisen), wie auch für die chronischen Hochdruckfälle geeignet.

Dibenamin: Diese lytische Substanz wird wegen ihrer Toxizität (Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Erbrechen, Schläfrigkeit, Krämpfe), sowie ganz besonders wegen der Unmöglichkeit, die oft auftretenden Schockzustände durch Adrenalin oder Noradrenalin abzufangen, kaum noch angewandt.

Benzodioxan: 1947 klinisch eingeführt, gehört dieses Adrenolyticum in den USA zu den Standardmethoden der Phäochromocytomdiagnostik. Auf Injektion beim Kranken tritt, falls ein permanenter Hochdruck vorhanden ist, ein kurzdauernder RR-Anstieg ein, der von einem größeren Abfall gefolgt ist. Bei Injektion der Substanz während einer Krise wird diese kupt. Es wird eine Dosis von 10 mg pro qm Körperoberfläche empfohlen (CALKINS).

Trotz des diagnostischen Fortschrittes, der den genannten Präparaten zu verdanken ist, können sie jedoch insgesamt nicht als absolut spezifisch angesehen werden. So muß sogar beim Regitin, in bis zu 20 % der Fälle, mit einem fälschlich positiven Resultat gerechnet werden (SACK, HINGERTY). Die mit den Testsubstanzen erzielten Ergebnisse müssen vielmehr mit denen der übrigen Untersuchungen gemeinsam betrachtet werden, ganz besonders mit der neuerdings immer mehr an Bedeutung gewinnenden diagnostischen Methoden der

Bestimmung der Katecholamine: Da Adrenalin und Noradrenalin im Blut schnell abgebaut werden, andererseits bei Vorhandensein eines Phäochromocytoms, Bildung und

Ausscheidung bis zu 100fach vermehrt sind, läßt die Feststellung einer über die Norm gesteigerten Ausscheidung im Urin, die Diagnose mit Sicherheit zu. Biologische und fluorometrische Methoden erlauben darüber hinaus, zwischen Adrenalin und Noradrenalin zu unterscheiden, was u. a. für die Bestimmung der Lokalisation des Tumors von Bedeutung ist. So scheinen Geschwülste, die außerhalb der Nebenniere lokalisiert sind, ausschließlich Arterienolvermehrung zu bewirken, während Tumoren innerhalb der Nebennieren auch das Adrenalin vermehrt bilden. Im 24-Stundenharn ist eine Ausscheidung von 100 Gamma sehr verdächtig und Werte von über 300 Gamma können als beweisend angesehen werden. Der kindskopfgroße Tumor unseres eigenen Patienten zeigte im 24-Stundenharn eine Adrenalin-Noradrenalinmenge von 2173 Gamma!

Daß ein vermehrter Katecholamingehalt im Harn auch einmal andere Ursachen haben kann, sei nebenbei erwähnt, so nach TILLE eine Oxytetracyclinmedikation (470 Gamma). Auch können essentielle Hypertonie, Thyreotoxikose, frische Schübe eines peptischen Geschwürs, Neuropathien, epileptische Krisen- und Bronchialasthma gelegentlich eine Vermehrung der Katecholamine im Urin hervorrufen.

Schließlich sei noch auf eine neue, von PISANO, CROUT und ABRAHAM mitgeteilte Methode des Phäochromocytomnachweises hingewiesen, bei der die 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure (MHM) im Urin bestimmt wird. Die Oxydation der MHM zu Vanillin und seine direkte Messung in Sodalösung, soll eine spezifische, mit ausreichender Schnelligkeit durchführbare und für die Klinik brauchbare Methode darstellen.

Zur Lokalisationsdiagnostik des Phäochromocytoms können, außer den schon erwähnten differenzierenden Katecholaminbestimmung, Abdomen-Leeraufnahme, Ausscheidungsurographie, die Aortographie mit Beobachtung der Gefäßverdrängung, sowie die retrograde Pyelographie herangezogen werden. Genaue Darstellung der Niere und der Nebenniere erfolgt mit Hilfe des Retropneumoperitoneums bei praesacraler Luftfüllung (MEYTHALER, HEILMANN, WEILER).

Differentialdiagnostisch gibt die Erkrankung im allgemeinen zu keinen besonderen Schwierigkeiten Anlaß (SACK), besonders wenn eine der so charakteristischen paroxysmalen Hochdruckkrisen zur Beobachtung gelangt. Trotzdem kann die vielfältige Symptomatologie, zumal dann, wenn der Arzt lediglich auf die Angaben des Patienten angewiesen ist, zur Verwechslung mit einer Reihe anderer Krankheitsbilder führen, insbesondere solcher, die durch ein Anfallsgeschehen charakterisiert sind (SACK), wie Tetanie, Pseudourämie, Gallen- und Nierensteinleiden, Angina pectoris, Magenulcus, Magenneurose, Hirntumor, Migräne.

Die Prognose des Leidens ist ohne Operation infaust. Der jahrelang andauernde Hochdruck führt zu Apoplexie, Lungenödem, Herzinsuffizienz, Coronarverschluß, oder auch zu plötzlichem Tod aus unbekannter Ursache (GRUNDSTEIN, FINKELNSTEIN, NOWAK, SEWARD, AHAY, ASTLEY).

Therapie

Bei dem ungünstigen Verlauf des Phäochromocytomleidens einerseits und der Möglichkeit völliger Wiederherstellung durch Exstirpation des Tumors andererseits, ist aktives chirurgisches Vorgehen wohl in fast allen Fällen angezeigt. Zum Teil versuchte Röntgenbehandlung der Geschwülste hat sich als wenig erfolgreich erwiesen, nicht zuletzt wegen der Möglichkeit einer Nebennierenrindenschädigung (PEIPER). An einer Dauerbehandlung mit langwirksamen Adrenolytica könnte theoretisch gedacht werden, jedoch steht dem einmal die Toxität (Dibenzamin) im Weg, zum anderen die von SACK und KOLL beschriebene Kollapsneigung bei Dauerbehandlung mit Regitin. Auch soll ein schnelles Größer-

werden der Geschwulst unter Dibenamindauerbehandlung festgestellt worden sein. Dagegen konnte die Anwendung der adrenolytisch wirksamen Pharmaka vor und während der Operation deren Gefahren weitgehend mindern (REINHOLD, ROOD, RAMSAY, LANGLANDS).

Es hat sich gezeigt, daß Phäochromocytompatienten gegen Operationen sehr empfindlich sind (NOWAK, COUTES). So kommt es nach Entfernung des Tumors, als Folge der fortfallenden Adrenalinwirkung, zu einem schweren Schockzustand, der ohne entsprechende Behandlung zum Tode führt (ARNHOLD, BEHR). Umgekehrt kann es während der Operation durch Manipulation am Tumor zu heftigen Krisen kommen. Es werden daher zunächst die Tumorgefäße abgebunden, und der Patient unter eine das Adrenalin blockierende Substanz gesetzt, wobei sich wiederum das Regitin besonders bewährt hat. In zwei von PEIPER beschriebenen, vor einigen Jahren an der Mainzer Chirurgischen Univers.-Klinik operierten Fällen wurden 3 Tage lang vor der Operation 40—60 mg oral gegeben, und dadurch ein Abfall des Blutdruckes zur Norm erzielt. Die postoperative Stabilisierung wird durch Infusion von Arterenol, Metaraminol und Nebennierenrinden-Präparaten erzielt (PEIPER, PEIPER, SPITZBARTH; RAMSEY, LANGLANDS). In unserem Fall gelang Stabilisierung des RR. dagegen durch Gaben von Hydergin und Hydrocortison. WACHSMUTH und HUEBNER berichten einen Fall, bei dem die Normalisierung des Blutdruckes durch Adrenalin-Noradrenalin nicht gelang und erst nach recht dramatischen Umständen durch Hypertensin und Solu-Decortin H erreicht werden konnte.

Über Phäochromoblastome

Der klassische Verlauf des Phäochromocytomleidens, wie er im Vorstehenden geschildert wurde, hatte in unserem Fall leider nur anfangs Gültigkeit. Schon wenige Monate nach der Operation sollte sich zeigen, daß der schon von Anfang an wenig differenzierte Tumor in die bösartige Form des metastasierenden Phäochromoblastoms übergegangen war. Zuvor hatte bereits der histologische Befund Atypien und beginnende Übergänge zur Malignität gezeigt. Trotzdem dürfte eine klare Voraussage des weiteren Verlaufs der Krankheit an Hand des histologischen Befunds schwierig gewesen sein, da die genaue feingewebliche Abgrenzung zwischen gut- und bösartigen Formen keineswegs völlig sicher ist (SACK). Die Geschwulstzellen beider Formen geben die Chromreaktion, entsprechend der Fähigkeit beider Adrenalin bzw. adrenalinähnliche Substanzen zu produzieren. Die Phäochromocytome ähneln in ihrem feingeweblichen Aufbau weitgehend dem Nebennierenmark. Gemäß dem geringeren Differenzierungsgrad zeigen die Phäochromoblastome multiformere und im ganzen kleinere Zellen. Die Chromreaktion ist oft weniger stark. Bei der Mischform unseres eigenen Falles fand man ausgedehnte Komplexe vorwiegend spindelförmiger Zellen, die z. T. fascikulär, z. T. solide angeordnet waren. Kennzeichnend für die beginnende Atypie waren die verschiedenen Kerngrößen, Mehrkernigkeit und Mitosen.

SCOTT und OLIVER zit.nach SACK stellten die interessante These auf, daß, je jünger der Mensch, desto undifferenzierter der Tumor sei, eine Ansicht, die die Gegebenheiten unseres eigenen Falles durchaus erhärten könnten.

Über die hormonelle Aktivität der Geschwulstmetastasen soll noch am Schluß dieser Arbeit ausführlich berichtet werden.

Nach diesem zusammenfassenden Überblick sei nun der eigentliche

Fall des Patienten W. S.

berichtet, der am 12. Februar 1963 wegen eines zunächst noch unklaren Leidens (Verdacht auf Nierenerkrankung) in der Mainzer Medizinischen Poliklinik (Prof. DUESBERG)

stationär aufgenommen wurde. Der Patient, von Beruf Tankstellenleiter, hatte ein Alter von 37 Jahren. Die

Anamnese

ergab: Vater mit 73 Jahren an Altersschwäche gestorben, Mutter, 71 Jahre, gesund, 5 Geschwister leben und seien ebenfalls gesund, erbliche und chronische Krankheiten kämen in der Familie nicht vor. Als Kind habe der Patient Mumps gehabt. 1944 Schußbruch des linken Oberarms mit langdauernder Eiterung. 1945 — 1947 französische, englische und amerikanische Kriegsgefangenschaft. Dabei sei die Behandlung zunächst schlecht gewesen, die Ernährung mangelhaft. 1949 Ulcus Duodeni. Appendektomie 1958. Sonst sei der Patient nie ernstlich krank gewesen. Jedoch sei wie häufig früher im November 1962 eine starke Angina aufgetreten, außerdem seit 1955 starke Kopfschmerzen und Schwindelanfälle, die durch Bestrahlungen von Nasenbein und Kieferhöhle erfolglos behandelt worden seien. Hoher Blutdruck sei erstmals 1958 festgestellt, aber nicht behandelt worden. Schwellungen habe der Patient nie entdecken können. 1961 sei bei ambulanter Untersuchung erneut ein hoher Blutdruck festgestellt worden. Dann seien im folgenden Jahr die Beschwerden stärker geworden, ganz besonders habe er unter heftigen Kopfschmerzen gelitten, vor allem gegen Morgen sei er mit Kopfschmerzen und Schwindelgefühl erwacht, dabei habe er oft erbrechen müssen. Eine nunmehr vom Hausarzt durchgeführte Urinuntersuchung ergab Eiweiß und Erythrocyten im Harn. Schlaf und Appetit des Patienten waren gut. Mäßiger Alkoholgenuß. Nichtraucher. Die Klinikeinweisung erfolgte wegen Verdacht auf Nierenentzündung.

Beurteilung: Die charakteristischen Krisen mit Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und später noch hinzukommendem Erbrechen bestanden also seit 1955, dazu ein mindestens seit 1958 bestehender Dauerhochdruck. Dieser dürfte sich, wie bei der Mehrzahl der Phäochromocytomkranken, aus der paroxysmalen Form entwickelt haben, indem der anfangs wohl nur während der Anfälle erhöhte Blutdruck, allmählich nicht mehr auf normale Werte zurückkehrte. Der Nierenbefund ist wahrscheinlich als Folge der ständigen Belastung des Organs durch den Dauerhochdruck anzusehen, wobei die mit dem Hochdruck einhergehende Verengung der Nierengefäße eine gesteigerte Durchlässigkeit der Glomerula durch ischämische Schädigung bewirkt haben könnte.

Ein Zusammenhang zwischen den Anfällen und den früheren Beschwerden des Patienten kann insofern erblickt werden, als das häufig empfundene Unwohlsein und mithin auch die bei früheren Untersuchungen gelegentlich angegebenen Magenbeschwerden als Zeichen verstärkter parasympathischer Gegenregulationen gedeutet werden könnten. In- des ergab die

Befunderhebung

Schlankwüchsiger Mann in ausreichendem Kräfte- und Allgemeinzustand. Körpergewicht: 67,9 kg, Körpergröße: 172 cm. Haut blaß, sichtbare Schleimhäute gut durchblutet, keine Oedeme, keine Zyanose, kein Exanthem, Lungengrenzen gut atemverschieblich, reines Vesikulärlatmen, sonorer Klopfeschall. Das Herz fand sich röntgenologisch normal konfiguriert, elektrocardiographisch ergaben sich Sinusrhythmus, Linkstyp, sowie geringgradige Störungen der Erregungsrückbildung in den Ventrikeln. Leichte Aortene-

longation. Töne rein. Der Blutdruck betrug bei mehreren Messungen 220/155, 210/155, 230/155, 180/130, 230/150 mm Hg. Bauchdecken weich, schmerzfrei eindrückbar. Resistenzen waren nicht tastbar, Milz und Leber palpatorisch leicht vergrößert, Nierenlager beiderseits weder klopf- noch druckschmerzhaft. Zustand nach Appendektomie. An der Wirbelsäule, dem ZNS. und den Extremitäten fanden sich keine Besonderheiten. Das Blutbild zeigte eine leichte Leucocytose (Leucocytenzahl 10900), wies indes aber bei einem Hb-Gehalt von 14,2 % und weitgehender Normalität der übrigen Zellwerte keine Besonderheiten auf. Die BSG. zeigte sich mit 86/121 mm n. W. extrem erhöht; der Rest-N betrug 41 mg %; Gesamteiweiß im Serum 7,8 %. Das Serumelektrophoresediagramm ergab einen Albuminwert von 50,0. Die α_1 - und α_2 -Globuline zeigten sich mit Werten von 7,8 und 11,3 erhöht. Der β - und γ -Globulinanteil betrug 13,6 bzw. 16,7. (Beurteilung: s. u.) Takata-Ara über 100 mg %. Weltmannband 6 Röhrchen. Wa. R. und Nebenreaktionen negativ. Das Serumionogramm zeigte mit Kationenwerten Na + 135, K + 4,9, Ca ++ 5,4, Mg ++ 2,0 und einem Anionengehalt von HCO_3^- — 27,5, Cl — 97,9, sowie einer Restfraktion von 21,9, keine Besonderheiten. Transaminasen und Phosphatasen waren im Normbereich.

Der Eiweißgehalt des Harns betrug 1 — 3 ‰ nach Esbach. Vereinzelt fanden sich im Sediment Erythrozyten, ganz selten Leucozyten, granuliert und hyaline Zylinder, vereinzelt Epithelien, Schleim und amorphe Salze. Der Sedimentbefund blieb auch bei mehreren Kontrollen weitgehend konstant. Phenolrottest: 31,7 % bei 450 ml. Unverdaute Nahrungsbestandteile oder Wurmeier wurden im Stuhl nicht gefunden.

Beurteilung: Der Befund enthält an Auffälligem zunächst die Blässe des Patienten als Ausdruck der generalisierten, peripheren Vasoconstriction, weiterhin den Hochdruck mit seinen Folgen, Linkshypertrophie und Nierenbefund. Die leichten Störungen der Erregungsrückbildung des Herzens könnten ev. im Sinn einer adrenalinbedingten, gesteigerten Empfindlichkeit des reizleitenden Systems gedeutet werden. Die bei Phäochromocytomträgern oft beobachtete Glycosurie fehlt, hingegen findet sich eine, wenn auch geringgradige, Steigerung der Leucocytenzahl, die auf die Mehrausschüttung pressorischer Stoffe hinweisen könnte. Eine in der Literatur verschiedentlich erwähnte Steigerung der Kaliumwerte (SACK) oder der roten Zellen (WALDMANN, BRADLEY) ist nicht zu verzeichnen.

Hinweise auf die Malignität des Tumors konnten neben der extrem hohen Senkungsgeschwindigkeit in den erhöhten α Globulinwerten bei vermindertem Albuminanteil und der überstürzten, um das 50fache gesteigerten Katecholaminausschüttung (s. u.) erblickt werden.

Diagnose

Nachdem einer der anamnestisch geschilderten Anfälle stationär beobachtet werden konnte, und zudem Röntgenaufnahme, Regitininjektion und die Bestimmung der Katecholamine im Harn eindeutige Ergebnisse gezeigt hatten, konnte die Diagnose eines Phäochromocytoms als gesichert angesehen werden. Im einzelnen hierzu folgendes:

Anfall: konnte am 16. 2. 1963 beobachtet werden. Im Gesicht war die charakteristische Blässe festzustellen. Die Hände waren schweißnaß, die Stirn mit dicken Schweißperlen bedeckt. Der Blutdruck betrug 230/180 mm Hg, der Puls 130/min. Der Anfall dauerte 15 Minuten. Eine im Anschluß durchgeführte Blutzuckerbestimmung zeigte normale Werte.

Röntgenaufnahme (siehe Abbild.) Das auswärts angefertigte i. V. Pyelogramm zeigte oberhalb des linken Nierenschattens eine runde, apfelgroße, sehr tumorverdächtige Verschattung.

Regitintest: Am 18. 2. 1963 durchgeführt. Nach Injektion von 6,8 mg Regitin kam es zunächst zu einem Abfall des Blutdrucks von 210/165 mm Hg auf 150/110 mm Hg mit nachfolgendem Anstieg auf 330 mm Hg. Der systolische Abfall von 60 mm Hg und der diastolische von 55 mm Hg waren eindeutig als positiv zu werten.

Untersuchung der Katecholaminausscheidung: Diese wurde am 20. 2. 1963 im Pharmakologischen Institut der Universitäts-Klinik Mainz von Herrn Dr. Muscholl vorgenommen.

Die Bestimmung der freien Katecholamine in einer Harnmenge von 1000 ml nach Absorption an Al_2O_3 mit einer fluorometrischen Methode ergab:

Noradrenalin	2,095 mg/24 Std.
Adrenalin	0,078 mg/24 Std.
zusammen	2,173 mg/24 Std.

Die Katecholaminausscheidung war also gegenüber der Norm um mehr als das 50fache gesteigert. Dabei sprach der hohe Prozentsatz an Noradrenalin (96 %) gegenüber demjenigen an Adrenalin (4 %) dafür, daß der Tumor nicht sehr differenziert war, da der Nebenniere aufsitzende Tumoren normalerweise einen höheren Prozentsatz an Adrenalin sezernieren (DUESBERG, HAENZE).

Nach der außerordentlich hohen Ausscheidung von Katecholaminen war indes mit einer sehr beträchtlichen Größe des Tumors zu rechnen, was dann nach der Operation auch nur bestätigt werden konnte.

Die enorme Hormonproduktion konnte, wie schon gesagt, bei der offensichtlich geringen Differenziertheit der Geschwulst, auch als weiterer Hinweis auf die Malignität des Prozesses gewertet werden, ein Gesichtspunkt, dem allerdings die gerade bei bösartigen Nebennierengewülsten oft beobachtete sekretorische Inaktivität gegenüberstand (MEYTHALER, HEILMANN, WEILER).



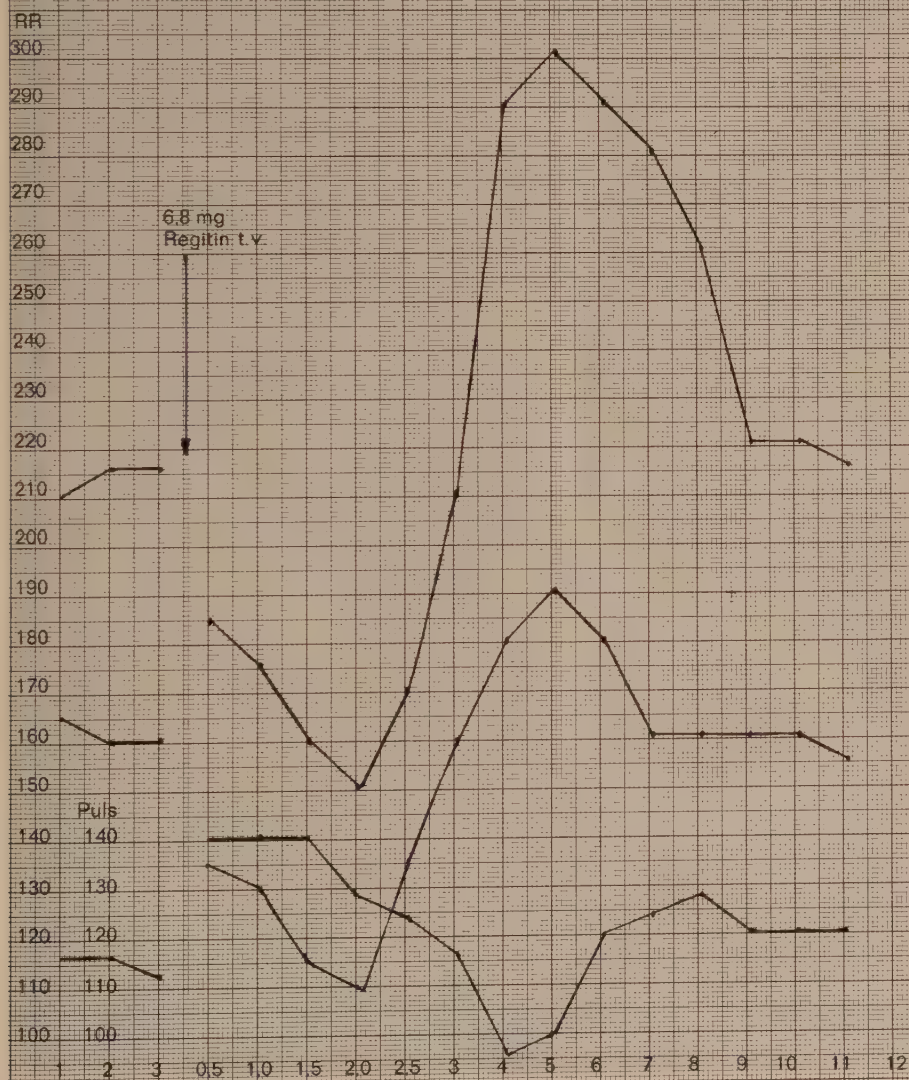
Abb. 1:

Auf der Leeraufnahme erkennt man einen etwa tennisballgroßen rundlichen relativ glatt begrenzten weichteildichten Schatten links in Höhe des 1. LW.



Abb. 2: Im i.v.-Pyelogramm zeigt sich eine deutliche Verdrängung der linken Niere nach caudal mit einer Drehung des oberen Nierenpoles nach außen. Der in Abb. 1 feststellbare rundliche Weichteilschatten projiziert sich mit seinem unteren Teil auf den oberen medialen Abschnitt der Niere. Nierenhohlssystem morphologisch nicht verändert.

Regitintest



Operation

Der Patient hatte sich nach Klärung der Diagnose am 20. 2. 1963 zur Operation entschlossen, die für den 27. 2. 1963 an der Freiburger Chirurgischen Universitätsklinik (Prof. KRAUSS) anberaumt wurde. In der Zwischenzeit war dem Patienten absolute Schonung empfohlen worden. Die begonnene Rauwopurbehandlung wurde fortgesetzt.

Die nochmalige Befunderhebung in Freiburg zeigte wiederum den hohen Blutdruck von 240/160 mm Hg, am Herzen Hilusverbreiterung, und einen paukenden 2. Aortenton. Abermals fiel die Blässe und die hohe BSG. von 83/114 auf. Der Hb-Gehalt war auf 13% abgefallen.

Im Sediment fanden sich wieder vereinzelte Erythrocyten und Leucocyten.

Über den Hergang der Operation (Prof. KUEMMERLE) selbst ist den Unterlagen folgendes zu entnehmen:

Op.-Bericht:

Eröffnung der Bauchhöhle durch einen linksseitigen Rippenrandschnitt. Das Mesocolon ist über einen großen retroperitoneal Tumor ausgespannt. Nach Spaltung des Mesocolons gelingt es mühsam den Tumor, der fast kindskopfgroß ist, schichtweise zu isolieren, nachdem auch die Gefäße unterbunden sind. Die an den Tumor heranführenden Venen sind gut fingerstark. Das Pankreas muß ebenfalls vom Tumor abpräpariert werden. Schließlich gelingt es nach teils stumpfer, teils scharfer Präparation den Tumor zu isolieren und zu entfernen. Er hat ein Gewicht von 1300 g, hat eine weißliche und glatte Oberflächenbeschaffenheit. Äußerst zeitraubend und schwierig ist die Blutstillung durchzuführen. Die Niere ist gut zur Hälfte infarziert, was durch die notwendige Ligierung der Nierenvene unumgänglich war, sodaß auch die Niere nach Unterbindung des Gefäßstiels mitentfernt werden mußte. Der Tumor selbst zeigt zur Nierenoberfläche keine direkte Verbindung. Es gelang, den Tumor innerhalb seiner Kapsel in toto zu entfernen. Eine weißlich beschaffene, knapp kirschgroße Drüse am Nierenhilus wird mitentfernt. Nachdem die Blutstillung einigermaßen erfolgte — es trat ein Blutverlust von 3—3,5 l auf — werden 2 Redondrainagen in das retroperitoneale Wundbett eingelegt, lateral unterhalb der 12. Rippe herausgeleitet, und der Mesocolonschlitz wieder verschlossen. Das Colon ist gut ernährt. Nach Austupfen der Bauchhöhle erfolgt schichtweiser Wundverschluß. An seiner Schnittfläche zeigt der Tumor eine weißliche, körnige Struktur. Im Zentrum findet sich eine größere Gewebsnekrose. An seinem einen Pol finden sich infarktähnliche Unterschiede der Gewebszeichnung.

Soweit der Operationsbericht der Freiburger Chirurgischen Univers.-Klinik. Bei dem angegebenen Gewicht von 1300 g scheint es sich nicht um den reinen, isolierten Tumor gehandelt zu haben, da dieser im späteren histologischen Befund als 810 g schwer angegeben wurde. (Bei einem tatsächlichen Gewicht von 1300 g wäre der Tumor unter allen in der Weltliteratur beschriebenen Phäochromocytomen nur von einem einzigen übertroffen worden!)

Medikation: An Medikamenten erhielt der Patient am 27. 2. postoperativ 100 mg Dolantin, 0,5 g Cliradon, 2,5 g Fibrinogen und eine Ampulle Hydergin. Die Erythrocytenzahl betrug 4,0 Mill./cmm, der Hämatokrit 33%. Insgesamt hat der Patient während der Operation 3,5 l Blut erhalten. Am Nachmittag nach der Operation war ein deutlicher Pulsanstieg festzustellen. Die Peripherie war kalt. Angaben über die prä- oder ev. intraoperative Medikation finden sich im Krankenbericht nicht. Die Pulszählungen am 27. 2. zeigten postoperativ Werte von 104, 132, 128, 124, 132/min. Der Blutdruck betrug 130/100, 100/90, 110/95, 140/100, 165/125, 160/130 mm Hg.

28. 2.: An diesem Tag kam es zu einem geringfügigen Temperaturanstieg. Die Pulszahl betrug zwischen 110 und 120/min. Das Blutbild stabilisierte sich zunächst etwas. An Medikamenten wurden gegeben: Tutofuscin, 0,5 Cliradon, 25 mg Hydrocortison, 3 Ampullen Hydergin, sowie nochmals 25 mg Hydrocortison. Der Blutdruck zeigte Werte von 140/115, 150/120, 140/115, 155/100 mm Hg.

Die Blutdruck- und Pulswerte fielen unter der angegebenen Medikation bis zum 3. 3. auf normale Werte ab. Dagegen kam es schon am 1. 3. zu einem weiteren Absinken des Hb. und der Erythrocytenzahl, so daß an diesem Tag abermals 1000 ccm Blut, 5 g Fibrinogen und 2 Ampullen Birutan gegeben werden mußten. Die im Ganzen recht auffällige und anhaltende Instabilität des roten Blutbildes nach der Operation könnte möglicherweise in Richtung der von WALDMANN und BRADLEY mitgeteilten Beobachtung weisen, die ja, wie schon erwähnt, aus Phäochromocytomextrakten einen, die Erythropoese anregenden Stoff isolieren konnten, dessen Fortfall nach der Operation die zunehmende Anämie ev. erklären könnte. Im einzelnen zeigte die Laboruntersuchung folgende Werte:

Datum	Hämatokrit	Erythrocyten	Hb.-Gehalt
27. 2.	41 %	4,5 Mill	14,3 g%
27. 2.	33 %	4,0 Mill	14,3 g%
28. 2.	32 %	3,8 Mill	13,1 g%
1. 3.	26 %	2,9 Mill	9,4 g%
2. 3.	26 %	3,3 Mill	9,4 g%
2. 3.	29 %	3,3 Mill	9,4 g%
3. 3.	30 %	3,6 Mill	11,3 g%
4. 3.	33 %	3,7 Mill	12,1 g%
5. 3.	33 %	3,7 Mill	12,0 g%

Der Rest-N war — wohl als Folge der Entfernung der linken Niere — gegenüber dem präoperativen Wert von 41 mg% auf 48 mg% leicht angestiegen. Im Sediment fanden sich noch vereinzelt Erythrocyten und Leucocyten. Jedoch trat im übrigen seit 3. 3. eine gute Besserung im Befinden des Patienten ein, auch kam es, wie aus der Tabelle ersichtlich, langsam zu einer Besserung des roten Blutbilds. Der Puls fiel auf normale Werte ab. Am 9. 3. wurden die Fäden entfernt. Die Wunde war primär reizlos verheilt, der Blutdruck betrug am 11. 3. 140/85 mm Hg gegenüber dem präoperativen Wert von 240/160 mm Hg. Am 14. 3. konnte der Patient in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Histologischer Befund

Das Operationspräparat bestand aus einem 19 : 12 : 6 cm messenden Tumor, dessen Gewicht 810 g betrug. An der Oberfläche befand sich ein faseriger, graurötlicher Überzug mit unregelmäßiger Vorbuckelung. Am Schnitt war glasiges Gewebe zu beobachten, das z. T. auch markig und graurötlich gefärbt war. Im Zentrum fanden sich Erweichungen mit Cystenbildungen, die teilweise Blut enthielten. Die an der Oberfläche beobachtete Kapsel zeigte sich auch im Schnitt. Sie war verschieden dick und begrenzte nach außen hin den Tumor. Daneben befand sich die etwas blasse Niere, die 12 : 5 : 3,4 cm maß. Die Oberfläche war glatt. Am Schnitt sah man eine blasse Rinde, etwas unscharf abgegrenzt vom Mark. Das Nierenbecken war unauffällig.

Histologisch fand man im beschriebenen Nebennierentumor ausgedehnte Komplexe vorwiegend spindelig Zellen, die z. T. fasciculär, z. T. solide angeordnet waren. Die Kerne dieser Zellen waren unterschiedlich groß und von mehr oder weniger spindelig Beschaffenheit. Das Plasma war z. T. stark eosinophil und gab in der Goldner-Färbung ebenfalls eine homogene oder körnige Anfärbung. Manche Zellen waren groß und hatten einen exzentrischen, kleinen Kern. Man fand viele Kernatypien, mehrkernige Zellen und auch einzelne Mitosen. Die Abgrenzung gegen das umgebende Bindegewebe war durchweg scharf. Die Bindegewebskapsel war von Lymphocyten und Plasmazellen ziemlich dicht durchsetzt. Nach dem vorliegenden Bild handelte es sich bei der Geschwulst um ein atypisch wachsendes Phäochromocytom, das stellenweise in ein Phäochromoblastom überging.

Das Nierengewebe zeigte regelrecht aufgebaute Glomerula und normale Tubuli. Einzelne Harnkanälchen enthielten eosinophile Zylinder und Eiweißzylinder.

Entwicklung zum Phäochromoblastom

Wie nach dem histologischen Befund zu erwarten war, sollte sich die nach der Operation zunächst eingetretene Besserung nicht als dauernd erweisen. Zwar fühlte sich der Patient noch für mehrere Monate von Beschwerden frei. Der Blutdruck hatte bei ambulanten Kontrollen 135/90 mm Hg betragen. Etwa ein halbes Jahr nach der Operation kam es nun während der Berufsarbeit zu einer Fraktur der 4. Rippe rechts, die offensichtlich durch eine Metastase hervorgerufen wurde. Zusätzlich ergab die Untersuchung einen stärkeren Verdacht auf Metastasen in der Wirbelsäule: Der 8. BWK. zeigte eine deutliche Konturunterbrechung am lateralen Rand, sowie eine teilweise Auflockerung der Knochenstruktur. Ebenso fanden sich am 2. LWK. Vergrößerung und Strukturauflockerung. Dagegen waren Ca und alkalische Phosphatase im Serum unauffällig, die BSR. war gegenüber dem ersten stationären Aufenthalt deutlich erniedrigt, zeigte sich mit 16/36 mm n. W. immer noch mäßig beschleunigt. Die Kontrolle des Blutdruckes zeigte einen deutlichen Hypertonus (180/110 mm Hg). Entsprechend war die Noradrenalinenausscheidung im Harn mit 298 μ g sichtlich erhöht, wenn auch nicht mehr so stark wie vor der Operation, als Werte bis zu 2,1 mg/24 Std. gemessen wurden. Es mußte also angenommen werden, daß hormonell aktives Phäochromocytomgewebe, bzw. hormonell aktive Metastasen vorhanden waren, umso mehr als auch die Untersuchung auf Vanillinmandelsäure gegenüber der Norm eine deutliche Erhöhung zeigte, die 24-Std.-Menge betrug 22,1 mg. Indessen fühlte sich der Patient subjektiv wohl und konnte am 12. 11. aus der stationären Behandlung entlassen werden. Medikamentös erhielt er wegen des konstant erhöhten Blutdruckes 3 mal tgl. 1 Tbl. Presinol.

Wegen plötzlicher starker, neuralgiformer Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule mußte der Patient jedoch bereits einen Monat später abermals aufgenommen werden. Der klinische Aufnahmebefund zeigte gegenüber den Voruntersuchungen einen stärkeren Druckschmerz im Bereich der 4. — 6. Rippe bei sonst unverändertem Allgemeinbefund. Die Wirbelsäule war nicht klopf- oder druckempfindlich. Die Laboruntersuchung war bis auf eine vorübergehende, leichte Albuminurie unauffällig. Auch bot die Röntgenuntersuchung keinen neuen Hinweis auf ein Fortschreiten der Metastasen. Trotzdem ließen sich die schweren Neuralgien nur einigermaßen mit starken Analgeticis beherrschen. Dagegen zeigte sich, nachdem der Patient täglich eine Ampulle Endoxan erhalten hatte, eine auffallende, rasche Rückbildung der Schmerzen, ein Effekt, der möglicherweise auf eine günstige Beeinflussung des Tumorwachstums durch die cytostatische Therapie zurückzuführen war. Da während der Beobachtung außerdem zwei leichte Anfälle mit Blut-

druckanstieg, Schwitzen und innerer Unruhe auftraten, wurde zusätzlich 3 mal tgl. 1 Tabl. Regitin zur Coupierung der Anfälle empfohlen.

Eine nochmalige Untersuchung der Katecholaminausscheidung ergab eine Noradrenalinmenge von 306 mg/24 Std. und eine Adrenalinausscheidung von 19 mg/24 Std., also eine leichte Steigerung gegenüber der vorigen Untersuchung. Die Metastasen waren also trotz der cytostatischen Behandlung hormonell aktiv geblieben, was den Blutdruckanstieg und die wiederauftretenden Blutdruckkrisen erklärte.

Eine weitere Erschwerung des Krankheitsbildes zeigte sich während der letzten klinischen Untersuchungen wenige Wochen vor dem Tod des Patienten. Die vielfach metastasierende Geschwulst hatte zu immer stärkeren Schmerzen und fortschreitenden Knochenzerstörungen vorwiegend im Bereich des Thorax geführt. Die BSR. war auf 44/72 mm n. W. angestiegen. Beim Stehen und Gehen traten diffuse Schmerzen im Bereich des Beckens und der Hüftgelenke auf, die erst nach Anwendung von immer stärkeren Analgeticis coupiert werden konnten. Außerdem kam es während dieser Zeit zu immer heftigeren Blutdruckkrisen, die auf Gaben von Regitin nur ganz schwach reagierten.

Schlußbetrachtung

Mit den oben beschriebenen letzten stationären Aufenthalten des Patienten im August und September 1964 enden die klinischen Aufzeichnungen. Die fortschreitende Metastasierung der Geschwulst führte im Zusammenhang mit den Blutdruckkrisen und der zunehmenden Schwächung des Organismus nach wenigen Wochen zum Exitus. Da die Sektion verweigert wurde, kann eine endgültige Klarheit über die histologische Beschaffenheit des Tumors in seinen Spätstadien nicht erbracht werden.

Daß es sich um eines der von APITZ* beschriebenen, reifen Phäochromocytome handelte, die sekundär zu metastasierenden, und zum Teil hormonell aktiven Gebilden entarten, ist in unserem Fall auf Grund des verhältnismäßig geringen Reifegrades des Primärtumors wenig wahrscheinlich. Als sicher kann jedoch angenommen werden, daß hier einer der höchst seltenen Fälle vorlag, bei dem selbst die entdifferenzierten Metastasen hormonell aktiv waren. Für die geringe Differenzierung schon des Primärtumors hatte bei unserem Patienten ja bereits die erste Katecholsaminbestimmung mit ihrem hohen Anteil an Noradrenalin gesprochen, während die Hormonausscheidung der vorwiegend im Thorax lokalisierten Metastasen durch die späteren Urinuntersuchungen nachgewiesen werden konnte.

Eine der wenigen Beschreibungen ähnlicher Fälle, d. h. hormonaktiver Phäochromoblastommetastasen wurde von BUECHNER* gegeben, wobei allerdings auch der histologische Nachweis der Chromaffinität der Tumorzellen nicht erbracht werden konnte. Ebenso sind die von EISENBERG, WALLERSTEIN, KING, LOHAEC, SANGERNON (zit. nach SACK) über metastasierende Phäochromocytome gegebenen Berichte nicht vollständig — ein Mangel, der infolge des Fehlens der histologischen Befunde auch der vorliegenden Arbeit anhaftet.

Der histologische Nachweis chromoaffiner Blastometastasen, der in unserem Fall wohl sicher gelungen wäre, steht also in der Literatur bislang noch aus.

* zit. nach SACK

Literaturverzeichnis

- APITZ, K.: Zit. nach SACK, s.u.
- AHAY, U.: Bilateral phaeochromocytoma associated with carcinoma of the thyroid.
Brit. Med. J. 1391—1392, (1962/1)
- ALEXANDER, M. K.,
BARROWCLIFF, D. F.,
PRIOR, A. P.,
ROBINSON, R.,
SMITH, P.: Secretory properties of phaeochromocytomas.
Lancet **1/62**, 951, (1962)
- ARANOW, H.: Phaeochromocytoma. In S. Soskins:
Process in clinical endocrinology, S. 220, New York, Grune & Stratton, 1950.
- ASTLEY, C. E.: Paroxysmal hypertension due to an adrenaline secreting phaeochromocytoma.
Lancet **11/61**, 1062, (1961)
- ARNHOLT, F.: Kritische Sammlerferate Urologie.
- BEHR, F.: Münch. med. Wschr. **104**, 1781—1783, (1962)
- BARBEAU, L.: La Phéochromocytoma, une Revue Général du Sujet.
Union med. Canada, **86**, 1045, (1957).
- BIERMANN, H. R.: Untoward Reactions to rests for Epinephrine-secreting Tumors.
New England J. Med. **244**, 582, (1938).
- BINGER, M. W.,
CRAIG, W.: A typical case of hypertension with a tumor of the adrenal gland.
Mayo Clin., **13**, 17, (1938).
- BORCH-JOHNSON, E.: Ein operierter Fall von Paragangliom mit paroxysmaler Hypertonie.
Act. chir. scandinav.: **80**, 171, (1937).
- BUECHNER, F.: Zit. nach SACK, s. u.
- CALKINS, E.,
HOWARD, I. E.: Bilateral familial phaeochromocytoma.
With paroxysmal hypertension.
J. Clin. Endocrin. **7**, 475, (1947).
- COATES, P.,
RIGAL, W. M.: Postanaesthetic death from phaeochromocytoma without hypertension.
Lancet: **1/61**, 1374—1375, (1961).
- DUESBERG, R.,
HAENZE, S.: Operative Indikationen bei Nebennierenerkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr.: **89**, 545—552, (1964).
- EULER, U.S. v.: Noradrenalin- und Adrenalinausschüttung im Harn bei Normalen und Phäochromocytomen.
Med. Welt: **13**, 406—407, (1951).
- EVANS, W. F.: The peripheral blood flow in a case of adrenal phaeochromocytoma before and after operation.
Amer. Heart. J. **24**, 835, (1942).
- EISENBERG, A. A.,
WALLERSTEIN, H.: Phaeochromocytoma, Arch of path.
14, 818, (1932).
- FRAENKEL, F.: Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufendem Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulusapparat und Retinitis.
Virch. Arch. **103**, 244, (1886).
- GREEN, D. M.: Phaeochromocytoma and chronic hypertension. J. Amer. Med. Assoc.
131, 1260, (1946).
- GRUNDSTEIN, I.,
FINKELSTEIN, W. E.: Pregnancy complicated by bilateral phaeochromocytoma with fatal outcome Amer. J. obstetr. Gynec. **83**, 508—514 (1962)
- HEGGLIN, R.,
NABHOLZ, H.: Das Nebennierenmarksyndrom.
Zschr. Klin. Med. **134**, 161, (1938)
- HINGERTY, D.,
MACBRINN, M.: false positive tests for phaeochromocytoma, Lancet **11/62**, 558, (1962)
- KALK, H.: Paroxysmale Hypertonien.
Klin. Wschr. **I**, 613, 13, (1934)
- MANNING, P. C. jr.,
MOLNAR, G. D.,
BLACK, B. M.,
PRISTLEY, J. T.,
WOOLNER, L. B.: Phaeochromocytoma, hyperparathyroidism and thyroid carcinoma occurring coincidentally, Report of a case
New. Engl. J. Med. **268**, 68 — 72 (1963)

- MAYO, C. H.: Paroxysmal Hypertension with Tumor of Retroperitoneal nerve
J. Amer. med. Assoc. **89**, 1047, (1927)
- MEYTHALER, F.,
HEILMANN, G.,
WEILER, K.: Zur Pathophysiologie und Klinik des Phäochromocytoms.
Med. Klin. **57**, 736—740, (1962)
- NOWAK, T.: Phäochromocytom, Asthma bronchiale und Lichen Widal chronicus
bei einem Kinde.
Arch. Kinderhk. Stuttgart **166**, 279—284, (1962)
- ORTH, J. J.: Über eine Geschwulst des Nebennierenmarks nebst Bemerkungen über die
Nomenklatur der Geschwülste.
Sitzungsbericht preuss. Akad. der Wiss. **1**, 34, (1914)
- PAL, J.: Gefäßkrisen, Monographie 1905
- PEIPER, H. J.: Über Phäochromocytome, Diss., Mainz (1952)
- PEIPER, H.,
PEIPER, H. J.,
SPITZBARTH, H.: Zur Klinik und Therapie der Phäochromocytome.
Dtsch. med. Wschr. **78**, 253, (1953)
- PINCOFFS, M.: A case of paroxysmal hypertension associated with suprarenal tumor
Amer. Physicians **44**, 295, (1929)
- PINNINGER, J. L.,
BROWN, J. B.: Adrenal phaeochromocytoma
Arch. of Path. **47**, 557, (1949)
- PISANO, J. J.,
CROUT, J. R.,
ABRAHAM, D.: Determination of 3 methoxy-4-hydroxy-mandelic acid in urine
Clin. Chem. Acta **7**, 285—291, (1962)
- RAMSEY, J. D.,
LANGLANDS, J. H. M.: Phaeochromocytoma with hypertension and polycythaemia **11/62**, 126—128, (1962)
- REINHOLD, H.,
ROOD, M. de: Considerations sur les phéochromocytomes
Anesth. et Analg. Paris **19**, 797—807, (1963)
- ROTH, G. M.,
KVALE, W. F.: A tentative test for phaeochromocytoma.
Amer. J. M. Sc. **210**, 653, (1945)
- SACK, H.: Das Phäochromocytom, Georg Thieme, Stuttgart, (1951)
- SACK, H.,
KOLL, J.: Besonderheiten des Kreislaufverhaltens bei Phäochromocytomen mit Dauerhoch-
druck
Münch. med. Wschr. **104**, 665—672, (1962)
- SELYE, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptionssyndrom,
Stuttgart, Georg Thieme, (1953)
- SEWARD, L. H.: Death from phaeochromocytoma. Lancet **11/61**, 903—904, (1961)
- SHIPLEY, M.: Paroxysmal hypertension associated with tumor of the suprarenal.
Ann. Surg. **90**, 742, (1929)
- SPUEHLER, O.,
WALTER, H.,
BRUNNER, W.: Zur Diagnose, Klinik und operativen Therapie des Phäochromocytoms,
Histamin test und Dibenamin.
Schweiz. med. Wschr. **16**, 357, (1949)
- TILLE, D.: Kritische Betrachtungen zur Phäochromocytomdiagnostik.
Med. Klin. **58**, 206—211, (1963)
- TILLE, D.: Zur Beurteilung und Lokalisation in der Diagnostik von Phäochromocytomen
unter besonderer Berücksichtigung der Angiographie.
Dt. med. Wschr. **87**, 2617—2618, (1962)
- TRAPOLD, J. H.,
WARREN, M. R.,
WOODBURY, R.: Pharmacological and toxicological studies on an new adrenergic blocking agent
J. Pharm. **100**, 119, (1950)
- WACHSMUTH, W.,
HUEBNER, H.: Berücksichtigung und Steuerung des hormonalen Stoffwechsels bei der chir.
Behandlung des Phäochromocytoms.
Dtsch. med. J. **13**, 223—230, (1962)
- WALDMANN, Th. A.,
BRADLEY, J. E.: Polycythaemia secondary to a phaeochromocytoma, producing of an
erythropoiesis stim. factor.
Br. Soc. Exp. Biol. Med. **108**, 425—427, (1961)

Lebenslauf

Ich wurde am 30. Januar 1935 als Sohn des Zeitungsverlegers Julius Kirchner in Göppingen-Württbg. geboren. Dort besuchte ich Volksschule und Gymnasium bis zum Abitur im Frühjahr 1954. Anschließend studierte ich an den Universitäten Tübingen und München Philosophie und Psychologie. 1958/59 begann ich im Wintersemester das Studium der Medizin an der Universität Mainz. Im April dieses Jahres schloß ich an der Universität Hamburg mit dem Staatsexamen ab.

Göppingen, Juli 1965

Julius Kirchner

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Duesberg besonders.

